

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

UNTERSUCHUNGEN ZUR URSACHE DER
INSULINRESISTENZ

Christiane Firgau - Kraatz

Aus der
Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Seitz

UNTERSUCHUNGEN ZUR URSACHE DER
INSULINRESISTENZ

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
CHRISTIANE FIRGAU - KRAATZ
aus Stettin

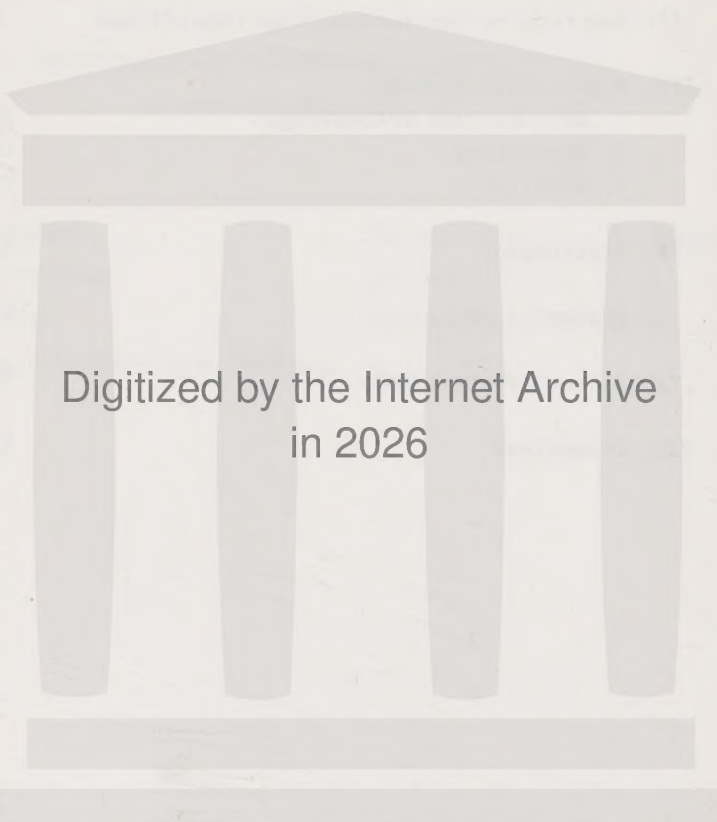
München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Referent : Privat-Dozent Dr. H. Mehnert
Coreferent : Professor Dr. W. Seitz
Dekan : Professor Dr. R. Zenker
Tag der mündlichen Prüfung: 1. II. 1966

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
I. Einleitung	3
II. Besprechung des vorliegenden Schrifttums	4
III. Eigene Untersuchung	
1. Methodik und Patientengut	16
2. Ergebnisse	17
3. Tabellen	21
IV. Diskussion	26
V. Zusammenfassung	31
VI. Literaturverzeichnis	32
VII. Lebenslauf	36



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153516_0059

I. Einleitung:

Seit der Entdeckung des Insulins durch Banting und Best war in der Klinik immer wieder aufgefallen, daß der Fremdinsulinbedarf zuckerkranker Patienten außerordentlichen Schwankungen unterliegt. Bei Diabetikern, die nur sehr kleine Insulinmengen zur Behandlung benötigen, konnte dieser geringe Bedarf unschwer damit erklärt werden, daß diese Patienten noch über eine gewisse körpereigene Insulinproduktion verfügen. Bei Zuckerkranken hingegen, deren Fremdinsulinbedarf weit über jene Menge hinausgeht, die physiologischerweise von der Bauchspeicheldrüse gebildet wird, mußte man das Vorhandensein bestimmter, zur Insulinresistenz führender Faktoren annehmen. Gerade in jüngster Zeit hat auf Grund von Untersuchungen, bei denen Insulinantagonisten und Insulinantikörper im Serum festgestellt wurden, diese Frage erneute Aktualität gewonnen.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll deswegen sein, einerseits an Hand des vorliegenden Schrifttums einen Überblick über die bisherigen Theorien und Erklärungen der Insulinresistenz zu geben und andererseits an dem großen Patientengut der Medizinischen Universitäts-Poliklinik München eigene Erhebungen durchzuführen. Bei diesen Untersuchungen sollen die Krankengeschichten jener Patienten ausgewertet werden, deren Fremdinsulinbedarf über 60 Einheiten täglich beträgt und der damit erheblich über der durchschnittlichen Produktionsleistung der Bauchspeicheldrüse

liegt; denn nach Waugh (1) beträgt die Menge des vom menschlichen Pankreas täglich freigesetzten Insulins circa 26 bis 40 Einheiten. Unter Berücksichtigung der eigenen Befunde soll dann eine Diskussion der bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse erfolgen und versucht werden, Möglichkeiten für die Fortsetzung experimenteller und klinischer Arbeiten zur Erforschung der Insulinresistenz aufzuzeigen.

II. Besprechung des vorliegenden Schrifttums.

Akute Insulinresistenz

Bei Infektionen:

Jede stärkere Infektion bringt eine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage mit sich, gleichzeitig beim insulinbedürftigen Diabetes auch einen erhöhten Fremdinsulinbedarf.

Bei akuten Infektionen tritt manchmal eine Allergie gegen Insulin auf, jedoch werden in solchen Fällen keine außerordentlich hohen Insulindosen benötigt (Joslin (2)). Ist bereits eine gewisse Resistenz gegen Insulin vorhanden, so steigt sie durch Infektionen weiter an, und es können täglich Insulindosen bis zu 250 Einheiten und mehr benötigt werden. Das gleiche gilt für Verletzungen, chirurgische Eingriffe oder Narkosen. Joslin (2) meint, bei Infektionen liegt die Kohlenhydrattoleranz niedriger, und daher sei für die gleiche Menge Kohlenhydrate

mehr Insulin nötig. Durch Sektionen an Nichtdiabetikern, die zum Beispiel an einer Lobärpneumonie gestorben waren, konnte festgestellt werden, daß ein Teil der Inselzellen nekrotisch geworden war (2). Zudem steigt bei jeder Infektion die Antikörperbildung. Verantwortlich hierfür ist die Infektion selbst, das heißt, die Antigene von Bakterien oder Viren. In diesen Fällen läßt sich die Antikörperbildung durch Steroidhormone hemmen (Morse (3)).

Bei Acidose:

Bei schwerer Acidose konnten Insulinantagonisten in der - Globulinfraction nachgewiesen werden. Die Ursache der Entstehung dieser Eiweißkörper ist unbekannt (Williams (4)). Ketoacidose wird auch häufig bei Hyperthyreoidismus gefunden; die Insulinresistenz solcher Patienten kann vielleicht damit erklärt werden.

Von Shipp (5) wird ein Fall von Insulinresistenz beschrieben mit Ketoacidose im Coma diabeticum. Dem Patienten mußten täglich bis zu 9 000 Einheiten Insulin gegeben werden. Es konnten Antikörper und damit eine starke Insulinbindung nachgewiesen werden. Die Autoren nehmen an, die Insulinresistenz beruhe auf der Unfähigkeit des Insulins, die Zellen in einem biologisch aktivem Zustand und in genügender Menge zu erreichen.

In einer amerikanischen Klinik (Shaw (6)) wurde ein Vergleich angestellt an Patienten mit Acidose. Einem Teil wurden hohe Dosen Insulin gegeben, dem anderen Teil nur kleine Dosen. Dabei

wurde gefunden, daß in beiden Fällen die gleiche Wirkung erzielt wurde. Die Autoren geben als oberste Grenze der Insulintherapie während einer Acidose 1,5 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht an, das sind durchschnittlich 124 Einheiten pro Patient täglich. Bei Patienten mit Insulinresistenz, die schon vorher zur Stoffwechselkompensation hohe Dosen benötigten, sind während der Acidose jedoch erheblich höhere Insulinmengen erforderlich (durchschnittlich 387 Einheiten pro Patient täglich).

Insulinresistenz, ausgelöst durch Infektionen oder Acidose, besteht in den meisten Fällen nur vorübergehend; der Insulinbedarf vermindert sich wieder nach Beseitigung der Ursache.

Insulinresistenz aus endokrinen Ursachen.

Fälle von Akromegalie, Morbus Cushing oder Hyperthyreoidismus mit Diabetes mellitus werden in der Literatur häufig beschrieben, weil dabei regelmäßig eine Insulinresistenz vorhanden ist. Zum Beispiel berichtet Williams (4), daß er durch Zufuhr von Thyroxin oder bei Schilddrüsenüberfunktion eine Verschlechterung des Diabetes beobachtete. Durch Normalisierung der Schilddrüsenfunktion verminderte sich der Fremdinsulinbedarf.

Das Auftreten von Diabetes und darüber hinaus das Vorkommen von Insulinresistenzen bei Patienten mit Akromegalie oder mit Morbus Cushing liegt in Besonderheiten der diabetogenen Wirkung des Wachstumshormons beziehungsweise der Glucocortikoide begründet. Man nimmt an, daß das Wachstumshormon den Fettstoff-

wechsel aktiviert, zu einer Erschöpfung des Inselapparates führt und das Ansprechen der Gewebe auf Insulin vermindert. Vom Cortisol und seinen Abkömmlingen hingegen weiß man, daß sie durch ihre ausgeprägte gluconeogenetische Wirkung einen gegenteiligen Stoffwechseleffekt als das Insulin haben. Darüber hinaus werden noch Einflüsse der Hypophyse und speziell des somatotropen Hormons auf die Bildung von Insulinantagonisten diskutiert (siehe unten).

Von Field (7) werden vier Insulinantagonisten angegeben, die alle unter dem Einfluß der Hypophyse gebildet werden:

1. Ein Lipoprotein. Es entsteht aus oder unter dem Einfluß von somatotropem Hormon und den Nebennierenrindenhormonen.
2. Ein Antagonist in der α - Globulinfraktion. Dieser Eiweißkörper entsteht während schwerer Ketoacidose vermutlich auch unter der Einwirkung des somatotropen Hormons und der Nebennierenrindenhormone.
3. Insulinantagonisten in der Albuminfraktion, deren Wirksamkeit von der gesunden Hypophyse abhängen.
4. Antikörper in der β - Globulinfraktion. Sie binden Insulin, entstehen häufig nach Insulinbehandlung und sind ebenfalls abhängig von der Hypophyse.

Oakley (8) fand den von Vallance - Owen beschriebenen Insulinantagonismus in der Albuminfraktion besonders bei Patienten mit Akromegalie und Cushing - Syndrom. Er konnte die Immunität

gegen Insulin in solchen Fällen mit adrenocorticotropem Hormon, mit Cortison oder Prednison durchbrechen. Diese Stoffe vermindern die Fähigkeit der Insulinbindung durch Antikörper. Die Insulinbindungsfähigkeit beträgt beim normalen insulinbedürftigen Diabetiker etwa 10 Einheiten pro Liter Serum; beim resistenten Diabetiker kann sie 60 Einheiten und mehr betragen (Morse (3)).

Von Field (9) konnten fünf Patienten mit chronischer Insulinresistenz erfolgreich mit Steroidhormonen behandelt werden. Erstaunlich daran ist, daß die diabetogen wirkenden Steroidhormone die Insulinresistenz abschwächen. Nach Ansicht von Field war die Dissoziation des Insulins durch die Wirkung der Hormone erhöht, oder die Reaktion des Gewebes auf Insulin war gesteigert, so daß das Insulin des Insulinantikörperkomplexes wieder physiologisch wirksam werden konnte. Möglicherweise beeinflussen also die Steroidhormone die Antigen - Antikörperreaktion.

Insulin - Antagonisten

Vallance - Owen (10) konnte einen Insulinantagonismus nachweisen, der auch beim Gesunden besteht. Beim Diabetiker, sowohl beim unbehandelten wie beim insulinbehandelten Diabetiker, wird er jedoch verstärkt wirksam. Vallance - Owen fand diesen Antagonisten in der Albuminfraktion. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, daß diese Anti-Insulinaktivität nicht vom Albumin selbst ausgeht, sondern von einer mit ihm verbundenen Substanz,

dem sogenannten "Synalbumin", das beim Zuckerkranken vermehrt vorhanden ist. Dieser Antagonist hat ein niedriges Molekulargewicht von 2 000 bis 4 000. Vallance-Owen konnte durch verschiedene Untersuchungen nachweisen, daß diese Substanz kein Lipoid, keine Fettsäure und kein Steroid ist. Hitzekoagulation und Abspaltung der Lipoidkomponente vom Albumin führen zur Inaktivität der antagonistischen Substanz. Die Extraktion von langkettigen Fettsäuren mit Iso-Oktanen bringt keine Anreicherung des Antagonisten. Mit Chloroform konnte der Antagonist nicht vom Albumin getrennt werden. Vallance-Owen nimmt daher an, daß es sich um ein Kohlehydrat oder ein Polypeptid handelt.

Williams (4) konnte bei jugendlichen Personen Insulinresistenzen beobachten, allerdings weniger häufig als bei Erwachsenen. Die Insulinantagonisten finden sich bei Jugendlichen in der Albuminfraktion. Joslin (2) ist der Ansicht, daß man bei Kindern erst bei einem Fremdinsulinbedarf von 200 Einheiten und mehr von Insulinresistenz sprechen kann.

Insulinresistenz bei Fettleibigkeit

Es bestehen zahlreiche Berichte über die Zusammenhänge von Diabetes mellitus und Fettsucht. Joslin (2) beobachtete, daß 51 % aller Diabetiker Übergewicht haben und zwar bis zu 20 % Übergewicht. Zwei Drittel aller Zuckerkranken zwischen 30 und 65 Jahren sind übergewichtig. Das Blut der fettstüchtigen

Diabetiker enthält sogenanntes "gebundenes Insulin" in großen Mengen.

Für die Messung von freiem und gebundenem Insulin im Serum stehen verschiedene Methoden zur Verfügung (Renold und Steinke (11)). Einmal gibt es Methoden, die die biologische Insulinaktivität messen. Diese Messungen erfolgen am Rattenzwerchfell oder am Rattenfettgewebe. Dabei wird festgestellt, wieviel Glucose pro Zeiteinheit unter dem Einfluß von Insulin, aus dem Inkubationsmedium verschwindet oder in andere Metaboliten übergeführt wird. Die mit der Fettgewebemethode gewonnenen Werte liegen bei Serumuntersuchungen über den Ergebnissen der Zwerchfellmethode, da mit der ersten Methode die gesamte insulin-ähnliche Aktivität, mit der zweiten offensichtlich hingegen nur der Anteil an freiem Insulin gemessen wird.

Eine weitere Methode baut auf der Beobachtung auf, daß Insulin mit Insulin-Antiserum reagiert. Das Insulin-Antiserum wird meist von Meerschweinchen gewonnen. Mit diesem immunologischen Verfahren wird auf sehr präzise Weise offenbar ebenfalls der Anteil an freiem Insulin, das Antigencharakter aufweist, festgestellt.

Nach Froesch (12) scheint es zwei Formen einer insulin-ähnlichen Aktivität (ILA) zu geben. Eine Form verhält sich immunologisch ähnlich wie kristallines Insulin. Diese ILA ist mit Antiinsulinserum hemmbar und beträgt bei gesunden, nüchternen Personen etwa 7 % oder 13μ E pro ml der totalen ILA. Diese hemmbare ILA scheint für die Blutzuckerkorrelation verantwortlich zu sein. Daneben gibt es den höheren Anteil der durch Antiinsulinserum nicht

hemmbaren ILA. Die Struktur der insulin-ähnlichen Aktivität ist nicht erforscht. Sie scheint jedoch nicht mit dem von Antoniades beschriebenen Insulinkomplex identisch zu sein (siehe unten). Froesch konnte im Versuch zeigen, daß die gesamte ILA beim Stoffwechselgesunden ca. $181 \mu\text{E}$ pro ml Serum beträgt. Das bedeutet, daß nur ein kleiner Teil der insulin-ähnlichen Aktivität im Serum dem kristallinen Insulin immunologisch ähnliche Eigenschaften hat und durch Antiinsulinserum auszuschalten ist. Die nichthemmbare ILA ändert sich im Gegensatz zur hemmbaren bei Glucosegaben nicht.

Beim Gesunden wird durch einen besonderen Mechanismus gebundenes Insulin frei und damit aktiv, wenn der Blutzucker ansteigt. Bei Diabetikern und insbesondere bei insulinresistenten Diabetikern kann das gebundene Insulin nicht mehr freigesetzt werden (Antoniades (16)). Beim Gesunden besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutzuckers und der ILA; beim Zuckerkranken nicht. Renold (11) ist der Ansicht, daß die ILA in manchen Fällen von frühem Diabetes und Prädiabetes ihre physiologische Wirksamkeit nicht erreichen kann. Dies wird erklärt durch im Blut vorhandene große Mengen von Insulinantagonisten oder durch eine Abnormalität des Insulin bzw. des Insulinkomplexes. Der Autor schließt sich der Meinung von Antoniades an, daß der Diabetiker unfähig ist, auf eine Glucosebelastung zu reagieren. Er kann kein gebundenes Insulin freisetzen, obwohl große Mengen im Blut vorhanden sind. Dazu kommt, daß endogenes Seruminsulin nicht dasselbe ist wie jenes Insulinmolekül das durch drastische Maßnahmen aus dem Pankreas gewonnen und kristallisiert wird.

Beim Prädiabetiker und auch beim Fettsüchtigen zeigen die Bluteiweißkörper eine erhöhte Bereitschaft, Insulin zu binden. Durch Tolbutamid in relativ hohen Konzentrationen konnte zusätzliche Insulinaktivität freigesetzt werden. Eine Unterscheidung, ob es sich um endogenes oder exogenes bisher gebundenes Insulin handelt, ist schwierig (Hasselblatt (13)). Von anderen Autoren wird angenommen, antikörpergebundenes Insulin werde in Gegenwart von Tolbutamid wirksam, ohne daß eine Freisetzung aus der Antikörperbindung erfolgt (Kerp (14)).

Nach Meinung von Renold ist trotz der zahlreichen Arbeiten über insulin-ähnliche Aktivität bis heute noch keine endgültige und befriedigende Antwort gefunden worden, mit der sich alle Fragen und Beobachtungen beantworten ließen.

Die Insulinresistenz bei Fettsüchtigen beruht nach Williams (4) auf einem "Zuviel an Fettgewebe". Dieser Autor beobachtete eine mangelnde Empfindlichkeit gegen Insulin häufig bei älteren und fettleibigen Diabetikern; jedoch konnte kein wesentlicher Antagonismus nachgewiesen werden. Diese Patienten hatten immer schon einen erhöhten Insulinbedarf, um ihren Stoffwechsel stabil zu halten. Gesunde haben bei Glucosegaben eine erhöhte Insulinausschüttung. Bei Normalbedarf würde die Insulinproduktion auch bei Fettsüchtigen ausreichen; es sind jedoch keine ausreichenden Insulinreserven vorhanden, die bei Fettleibigkeit notwendig wären. Fettsüchtige haben eine größere Fähigkeit, Kohlehydrate in Fett umzuwandeln als Normalpersonen.

Gemäß unseren obigen Ausführungen könnte das natürlich auch damit zusammenhängen, daß am Fettgewebe - im Gegensatz zur Muskulatur - die gesamte ILA voll wirksam wird. Da es sich bei Körperfett um ein hochaktives Gewebe handelt, sind gerade für Fettsüchtige die Möglichkeiten besonders groß, in diesem Gewebe mit Hilfe des gebundenen Insulins erneut Kohlehydrate in Fett umzuwandeln. Da Insulin zur Fettsynthese verwendet wird, entsteht für den Kohlehydratstoffwechsel anderer Gewebe ein Mangel, der erneut mit Insulin ausgeglichen werden muß. Es entsteht bei den dicken Diabetikern selten eine Ketoacidose, selbst bei fettreicher Diät (Kekwick (15)). Auch dies mag mit der Tatsache zusammenhängen, daß die Fettsüchtigen zumeist über eine hohe Gesamt-ILA verfügen und daß damit den Erfordernissen des Fettstoffwechsels Genüge geleistet werden kann. Dazu kommt, daß die fettsüchtigen Diabetiker meist viel zu viel essen und versuchen, die auftretende Glucosurie durch erhöhte Insulingaben auszugleichen. Die einzige Abhilfe gegen diese "Insulinresistenz" ist die Abmagerung durch Reduzierung der Kalorienzufuhr.

Antikörper gegen Fremdinsulin

Eine Insulinresistenz ist oftmals gekennzeichnet durch eine vermehrte γ -Globulinbildung, was gleichbedeutend ist mit einer gesteigerten Antikörpersynthese. Diese Antikörper binden Insulin. Berson (17) hat beschrieben, daß insulinbindende Antikörper identisch sind mit insulinneutralisierenden. Zum Studium der insulinbindenden Proteine benutzte Mitchell (18, 19) geharztes Papier als Trägersubstanz für die Elektrophorese

des Serums. Dabei konnte er feststellen, daß radioaktives Insulin an die γ -Globulinfraction des Serums insulinresistenter Diabetiker gebunden wird, während bei nichtresistenten insulinbedürftigen Patienten das markierte Insulin in die α und β -Globulinfraction wandert. Auch Steigerwald und Spielmann (20) konnten mit Hilfe des Hämagglutinationstestes und des Coombstestes einen Nachweis von Insulinantikörpern führen.

Diese vermehrte Antikörperbildung tritt besonders auf bei Hämosiderinablagerungen in der Leber, bei akuter und chronischer Leberdystrophie, bei Lebercirrhose, bei Fettleber, bei Leberinfarkten und bei Gallensteinen (Field 21)),

Außer von Antikörpern wird Insulin auch von der Lymphe festgehalten und kann auf diese Weise nicht zur Leber gelangen. Dies stellte Steigerwald (22) fest, als er bei Injektionen von Insulin-Fluorescein beim Normalen das Insulin in der Leber fand, beim Diabetiker jedoch in den Lymphknoten und zu einem geringen Teil im Knochenmark.

Aus diesen beschriebenen Gründen kann beim Diabetiker ein erhöhter Fremdinsulinbedarf entstehen, um die im Blut vorhandene Glucose abzubauen. Joslin (2) schildert einen Fall von Hämochromatose mit Diabetes; der Insulinbedarf des Patienten lag zunächst bei 100 Einheiten täglich. Die Insulingaben mußten jedoch ständig erhöht werden - bis 1 600 Einheiten täglich - und der Patient starb schließlich im diabetischen Coma.

Die durch vermehrte Antikörperbildung hervorgerufene Insulinresistenz ist meist sehr hochgradig und erfordert große Mengen von Insulin, um den Stoffwechsel in Kontrolle zu halten. Nur sie wird von Joslin und anderen Autoren (2, 23) als echte Insulinresistenz angesehen.

Daneben ist seit langem - auch von anderen Beispielen her - bekannt, daß Insulin als Fremdeiweiß und damit als leichtes Antigen wirkt und eine Art Immunität erzeugt. Die Ursache hierfür liegt in der derzeitigen Herstellung des Insulins aus dem Schweine- oder Rinderpankreas; der chemische Aufbau dieser Insuline unterscheidet sich vom menschlichen. Daher kann bei allen insulinbedürftigen Diabetikern bereits nach sechs Wochen bis drei Monaten eine Antikörperbildung nachgewiesen werden. Jedoch wird sie, wenn nicht andere ungünstige Faktoren dazukommen, nie sehr hochgradig (Williams (4)).

Es wurde beschrieben, daß bei einem diabetischen Kind nach einigen Wochen, während derer das Kind mit einem Gemisch aus Schweine- und Rinderinsulin behandelt wurde, eine Insulinresistenz auftrat (Goldman (24)). Es konnten im Serum Antikörper nachgewiesen werden; jedoch waren diese Antikörper in weit höherem Maße gegen Rinderinsulin vorhanden, als gegen Schweineinsulin. Die Behandlung mit kleinen Dosen Schweineinsulin allein war zufriedenstellend. Dieser Erfolg darf allerdings nicht zu einem zu großen therapeutischen Optimismus verleiten, da bei Rindern, die über längere Zeit mit Rinderinsulin behandelt wurden, sogar Antikörper gegen dieses arteigene Insulin festgestellt wurden (Steinke (28)).

Immerhin sei zur Therapie der Insulinresistenz abschließend zu diesem Kapitel ein drei Punkte umfassender Vorschlag Boshells (25) wiedergegeben:

1. Die Verwendung des geeigneten Insulins in ausreichender Menge.
2. Anwendung von Steroidhormonen bei nachgewiesenen Antikörpern.
3. Ergänzend zur Insulinbehandlung gegebenenfalls Gaben von Sulfonylharnstoffen, die die β -Zellen der Bauchspeicheldrüse zur Insulinproduktion anregen.

III. Eigene Untersuchungen

1. Methodik und Patientengut.

Als unterste Grenze der Insulinresistenz wurde bei dieser Arbeit, wie eingangs dargelegt, ein Fremdinsulinbedarf von 60 Einheiten täglich angenommen. Diese Menge liegt deutlich über der von Waugh festgestellten physiologischen Produktionsleistung des gesunden menschlichen Pankreas von 26 bis 40 Einheiten täglich. In der Diabetiker - Ambulanz der Medizinischen Universitätspoliklinik München war zur Zeit unserer Erhebungen 62 solcher Fälle in Behandlung, bei denen regelmäßig Stoffwechselkontrollen vorgenommen wurden. Aus den Krankengeschichten wurde ermittelt:

- a) Das Alter der Patienten;
- b) die Diabetesdauer seit dem Zeitpunkt der ärztlichen Diagnose;
- c) die Insulinbehandlungsdauer;
- d) die bisherige Dauer des erhöhten Fremdinsulinbedarfs, sowie die steigende oder gleichbleibende Tendenz der während dieser Zeit benötigten Insulinmengen;
- e) das Alter des Patienten zur Zeit des Auftretens des Diabetes mellitus;
- f) das Körpergewicht in Relation zum Normalgewicht (die Normalgewichte wurden einer Gewichtstabelle für Personen mit mittelschwerem Körperbau, nach Life Extension Institute, New York, entnommen; die Tabelle ist auch für höhere Alterestufen gültig);
- g) eventuell vorhandene Leber-, Herz- und Gefäßerkrankungen (ermittelt aus den Anamnesen und den in der Klinik durchgeführten Untersuchungen; Methodik der Auswertung siehe Mayer (26) und Hesse (27)).

Zur Kontrolle wurden nach den gleichen Gesichtspunkten (mit Ausnahme des Punktes d) die Krankengeschichten von 62 nicht-resistenten insulinbedürftigen Diabetikern ausgewertet.

Sowohl die Patienten mit einem Fremdinsulinbedarf von über 60 Einheiten täglich, als auch die Patienten mit einem Insulinbedarf unter 60 Einheiten, wurden zur statistischen Auswertung in jeweils fünf Gruppen unterteilt:

über 60 Einheiten:

60 - 70 E

71 - 80 E

81 - 90 E

91 - 100 E

über 100 E

unter 60 Einheiten:

10 - 20 E

21 - 30 E

31 - 40 E

41 - 50 E

51 - 59 E.

Außerdem erwies es sich als zweckmäßig, bei den Punkten e und f eine zusätzliche Unterteilung in zwei Altersgruppen - über 30 Lebensjahre, unter 30 Lebensjahre - vorzunehmen.

Bei der Frage nach der Insulinbehandlungsdauer wurde zwischen fettsüchtigen und normalgewichtigen Personen unterschieden.

2. Ergebnisse.

Tabelle 1 und 2 geben eine Übersicht über das Durchschnittsalter, die durchschnittliche Diabetesdauer und die Insulintherapie in unseren beiden Gruppen, nämlich den resistenten sowie den nichtresistenten, aber ebenfalls insulinbedürftigen Zuckerkranken. Aus den Tabellen ist ersichtlich, daß das Durchschnittsalter der Insulinresistenten höher ist (58,4 Jahre), als das der Nichtresistenten (53,7 Jahre). Hinsichtlich der Diabetesdauer fällt auf, daß die Diabetiker mit einem Fremdinsulinbedarf von mehr als 60 Einheiten eine durchschnittliche Diabetesdauer von 13,4 Jahren haben, während die Patienten aus der Kontrollgruppe auf eine durchschnittliche Diabetesdauer von 9,9 Jahren kommen. Der Insulinbedarf von mehr als 60 Einheiten

besteht in allen Untergruppen der Resistenten annähernd gleichlang, im Durchschnitt 4,8 Jahre. Für beide Gruppen, sowohl für die mit weniger als 60 Einheiten, als auch für die mit höherem Insulinbedarf, ist eine zunehmende Tendenz des Insulinbedarfs festzustellen, und zwar je höher die Insulindosen in den einzelnen Untergruppen werden. Die längste Insulinbehandlungsdauer konnte bei den fettleibigen, resistenten Diabetikern errechnet werden (12,1 Jahre), wodurch sich in der Gruppe von Patienten mit über 60 Einheiten durchschnittlich eine etwas längere Insulinbehandlungsdauer ergibt (9,9 Jahre), als in der Kontrollgruppe (8,2 Jahre).

Aus den Tabellen 3 und 4 geht hervor, daß bei dem größten Prozentsatz der Patienten (71 % bzw. 69,4 %) die diabetische Stoffwechselstörung erst jenseits des dreißigsten Lebensjahres aufgetreten ist (gilt für beide Gruppen). Dementsprechend ist auch der Anteil der übergewichtigen Patienten, wie ebenfalls aus Tabelle 3 und 4 zu entnehmen ist, bei den älteren Diabetikern größer, als bei den jungen; er ist bei den Nichtresistenten sogar etwas höher - 59 % - als bei den Resistenten - 45,8 % -. Jedoch sind die übergewichtigen Jugendlichen in der Patientengruppe mit geringerem Insulinbedarf als 60 Einheiten weniger vertreten (3,3 %) als in der resistenten Gruppe (10,2 %). Auch bei dem aus dem Körpergewicht errechneten prozentualen Übergewicht sind die Verhältnisse ähnlich; sowohl die jugendlichen, als auch die älteren Patienten aus der Gruppe der Resistenten haben im Durchschnitt ein stärkeres Übergewicht (14,3 % /

35,2 %) als die Diabetiker der Kontrollgruppe (5,3 % / 26,8 %).

Tabelle 5 gibt in einer Gegenüberstellung der resistenten und der nichtresistenten Gruppe, zahlenmäßig die Häufigkeit der Leber - Herz - und Gefäßerkrankungen wieder.

Leberschäden konnten in der Gruppe von Patienten mit einem Insulinbedarf von mehr als 60 Einheiten, mit 50,7 % etwa doppelt so oft registriert werden, wie in der Gruppe der Nichtresistenten (29 %). Die Herz- und Gefäßerkrankungen unterscheiden sich in den beiden Gruppen nur wenig (35 % bzw. 45 %).

**Tabelle 1: Der Insulinbedarf von 62 Patienten (täglich injizierte Menge mehr als 60 Einheiten (E))
in Abhängigkeit vom Lebensalter und von der Diabetesdauer.**

	60-70 E 71-80 E 81-90 E 90-100 E 100 E Gesamt					
Patientenzahl	37	12	6	4	3	62
Durchschnittliches Lebensalter in Jahren	48,5	47,6	53,6	65,5	67,0	58,4
Durchschnittliche Diabetesdauer in Jahren	12,5	10,8	11,1	21,2	7,6	13,9
Durchschnittliche Insulinbehandlungsdauer in Jahren	9,7	11,0	13,5	10,4	8,6	12,1
a) b. Fettsüchtigen	10,4	7,5	6,6	12,0	0	7,3
b) b. Normalgewichtigen						9,9
Durchschnittliche Zeit des Insulinbedarfs über 60 E in Jahren	4,2	5,2	5,6	5,5	3,3	4,8
Zunahme des Insulinbedarfs (Patientenanteil in Prozent)	48 %	66,6 %	60 %	75 %	100 %	70,9 %
Unveränderter Insulinbedarf (Patientenanteil in Prozent)	42 %	33,4 %	40 %	25 %	0 %	29,1 %

Tabelle 2: Der Insulinbedarf von 62 Patienten (täglich injizierte Menge weniger als 60 Einheiten (E)) in Abhängigkeit vom Lebensalter und von der Diabetesdauer.

	10-20 E	21-30 E	31-40 E	41-50 E	51-59 E	Gesamt
Patientenzahl	13	9	24	8	8	62
Durchschnittliches Lebensalter in Jahren	64,1	61,9	51,1	49,6	50,4	53,7
Durchschnittliche Diabetesdauer in Jahren	7,2	9,6	8,9	11,5	12,5	9,9
Durchschnittliche Insulinbehandlungs- dauer in Jahren	4,5	6,6	8,9	11,4	7,1	7,5
a) b. Fettsüchtigen						
b) b. Normalgewichtigen	2,3	10,3	6,2	7,3	18	9
Zunahme des Insulinbedarfs (Patientenanteil in Prozent)	7,7 %	0 %	41,7 %	62,5 %	87,5 %	39,2 %
Unveränderter Insulinbedarf (Patientenanteil in Prozent)	92,7 %	100 %	58,3 %	37,5 %	12,5 %	60,8 %

Tabelle 3: Der Insulinbedarf von 34 übergewichtigen Patienten (täglich injizierte Menge mehr als 60 E)

	60-70 E	71-80 E	81-90 E	91-100 E	100 E Gesamt
Patientenzahl	37	12	6	4	3
	62				
* Übergewichtige	18	7	3	3	3
	34				
	49 %	58 %	50 %	75 %	100 %
	56 %				
* Anteil der Übergewichtigen (in Prozent) bei Patienten unter 30 Lebensjahren	10,8 %	8 %	16,7 %	0 %	0 %
	10,2 %				
* Anteil der Übergewichtigen (In Prozent) bei Patienten über 30 Lebensjahre	37,2 %	50 %	33,4 %	75 %	100 %
	45,8 %				
Manifestationsalter des Diabetes unterhalb des 30. Lebensjahres (Patientenanteil in Prozent)	35,1 %	33 %	16 %	0 %	0 %
	29 %				
Manifestationsalter des Diabetes oberhalb dem 30. Lebensjahr (Patientenanteil in Prozent)	65 %	67 %	84 %	100 %	100 %
	71 %				
* Prozentuales Übergewicht bei Patienten unter 30 Jahren	17 %	11 %	48 %	0 %	0 %
	14,3 %				
* Prozentuales Übergewicht bei Patienten über 30 Jahren	31 %	37 %	32 %	38 %	38 %
	35,2 %				

* Die Zahlen und Prozentsätze der hier berücksichtigten 34 Patienten (= 56 %) beziehen sich auf die in Tabelle 1 festgehaltenen Zahlen der insgesamt 62 Patienten (=100 %).

Tabelle 4: Der Insulinbedarf von 39 Übergewichtigen (täglich injizierte Menge weniger als 60 E)

Patientenzahl	10-20 E	21-30 E	31-40 E	41-50 E	51-59 E	Gesamt
	13	9	24	8	8	62
* Übergewichtige	8	5	15	5	6	39
	61,5 %	55,6 %	62,5 %	62,5 %	75 %	62,9 %
* Anteil der Übergewichtigen (in Prozent) bei Patienten unter 30 Lebensjahren	7,2 %	0 %	0 %	0 %	12,5 %	3,3 %
* Anteil der Übergewichtigen (in Prozent) bei Patienten über 30 Lebensjahren	53,9 %	55,6 %	62,5 %	62,5 %	62,5 %	59,6 %
Manifestationsalter des Diabetes unterhalb des 30. Lebensjahres (Patientenanteil in Prozent)	38,4 %	22,2 %	25 %	37,5 %	37,5 %	30,6 %
Manifestationsalter des Diabetes oberhalb dem 30. Lebensjahr (Patientenanteil in Prozent)	61,6 %	77,8 %	75 %	62,5 %	62,5 %	69,4 %
* Prozentuales Übergewicht bei Patienten unter 30 Jahren	7 %	0 %	0 %	0 %	19 %	5,3 %
* Prozentuales Übergewicht bei patienten über 30 Jahren	32,4 %	25,8 %	23,2 %	23,6 %	29,2 %	26,8 %

* Die Zahlen und Prozentsätze der hier berücksichtigten 34 Patienten (= 56 %) beziehen sich auf die in Tabelle 2 festgehaltenen Zahlen der insgesamt 62 Patienten (= 100 %).

Tabelle 5: Häufigkeit von Leberschäden sowie von Herz- und - Gefäßerkrankungen bei 124 Patienten in Abhängigkeit vom Insulinbedarf (Gesamtzahl der Patienten innerhalb der einzelnen Gruppen siehe Tabelle 1 und 2).

			Leberschäden		Herz- und Gefäßerkrankungen	
Insulinbedarf in Einheiten			Patientenzahl in Prozent absolut		Patientenzahl in Prozent absolut	
10 - 20 E			15,4 %	2	46,1 %	6
21 - 30 E			53,5 %	5	55,5 %	5
31 - 40 E			29,2 %	7	41,6 %	10
41 - 50 E			37,5 %	3	50,0 %	4
51 - 59 E			12,5 %	1	37,5 %	3
Gesamt:			29,0 %	18	45,0 %	28
60 - 70 E			46,9 %	15	25,0 %	8
71 - 80 E			33,3 %	4	25,0 %	3
81 - 90 E			80,0 %	4	60,0 %	3
91 - 100 E			100,0 %	4	75,0 %	3
100 E			33,0 %	1	100,0 %	3
Gesamt:			50,0 %	28	55,7 %	20

IV. Diskussion

Ein Vergleich der Insulinbehandlungsdauer mit der zunehmenden oder gleichbleibenden Tendenz der benötigten Insulinmengen in beiden Gruppen führt zu dem Ergebnis, daß bei höheren Insulindosen auch eine über Jahre zunehmende Tendenz des Insulinbedarfs zu beobachten ist. Dies gilt sowohl für Patienten mit mehr als 60 Einheiten, als auch für Patienten mit weniger als 60 Einheiten täglich (siehe Tabelle 1 und 2).

Bei Patienten mit über 60 Einheiten pro Tag war von Anfang an ein solcher hoher Insulinbedarf gegeben, der in allen Untergruppen dieses Kollektivs etwa über einen gleichlangen Zeitraum bestand (ca. 4,8 Jahre; siehe Tabelle 1). In diesem Zusammenhang sei bemerkt, daß die Gruppe von Patienten mit einem Fremdinsulinbedarf von über 100 Einheiten täglich statistisch kaum auszuwerten ist, da diese Gruppe zahlenmäßig zu schwach besetzt ist.

Die Insulinbehandlungsdauer der Fettsüchtigen ist in der Gruppe der Resistenten mit über 12 Jahren signifikant länger als die der Normalgewichtigen mit 7 1/2 Jahren. Aus diesem Grund allein liegt die durchschnittliche Insulinbehandlungsdauer in dieser Gruppe etwas höher als in der Kontrollgruppe. Erhebliches Übergewicht kann nicht allein die Ursache aller Resistenzfälle sein (siehe auch Literatururteil). Jedoch scheint die Kombination von Fettsucht und einer langjährigen Insulinbehandlung eine Insulinresistenz besonders zu begünstigen.

Vielleicht ist diese längere Zeit der Insulintherapie bei solchen Übergewichtigen damit zu erklären, daß diese Patienten bereits sehr bald nach Behandlungsbeginn ihre Diät nicht mehr einhielten und zur Verwertung der großen Nahrungsmengen Insulin brauchten. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ist die, daß, wie schon in der Literaturbesprechung dargelegt wurde, der Fettsüchtige bereits für den Fettstoffwechsel seine gesamten Insulinreserven verbraucht und für den Stoffwechsel anderer Organe (zum Beispiel für die Muskulatur) zusätzliches Insulin benötigt. Diese These läßt sich vielleicht auch dadurch stützen, daß in beiden ausgewerteten Gruppen die Übergewichtigen zu mehr als der Hälfte vertreten sind und eine ansteigende Tendenz der Übergewichtigen in den Einzelgruppen mit zunehmendem Insulinbedarf erkennbar ist (siehe Tabelle 3 und 4).

Auffallend ist das wesentlich stärkere Übergewicht der resistenten jugendlichen Diabetiker gegenüber den nicht-resistenten jugendlichen. Für diese heute noch jungen, fettsüchtigen Diabetiker, deren Resistenz nicht sehr ausgeprägt ist, kann durchaus angenommen werden, daß sie in späteren Jahren noch resistenter werden, das heißt, einen größeren Fremdinsulinbedarf haben werden.

Es fällt ferner auf, daß das prozentuale Übergewicht bei den Resistenten höher liegt; die Fettsüchtigen dieser Gruppe sind besonders dick. Die Zahl der Übergewichtigen ist bei den Patienten mit einem Insulinbedarf unter 60 Einheiten

auf alle Gruppen gleichmäßig verteilt und nimmt nicht, wie bei den Patienten mit mehr als 60 Einheiten mit steigendem Insulinbedarf zu. Dies könnte bedeuten, daß die fettsüchtigen Diabetiker mit einem Insulinbedarf von 10 bis 20 Einheiten täglich wahrscheinlich bei vernünftiger Nahrungszufuhr ebenso gut mit Sulfonylharnstoffen oder Biguaniden, wenn nicht sogar mit Diät allein, behandelt werden können.

Ein anderer Weg zur Erklärung der Insulinresistenz schien uns in der Auswertung der Anamnese hinsichtlich vorhandener Leberschäden oder Herz- und Gefäßerkrankungen zu liegen.

Dabei ergab sich ein Überwiegen der Leberkrankheiten bei Patienten mit hohem Insulinbedarf (siehe Tabelle 5). Ob die Leberschäden bei den im Durchschnitt um ca. fünf Jahre älteren Resistenten bedeutsam sind, ist zunächst zweifelhaft, da bei höherem Lebensalter sowieso mehr Leberschäden auftreten (27). Außerdem scheint ein Zusammenhang zu bestehen zwischen der Diabetesdauer und den Leberschädigungen. Dies geht auch aus unserer Statistik hervor, da wir ja ermitteln konnten, daß die resistenten Diabetiker eine längere Diabetesdauer und vermehrt Leberschäden haben, als die Nichtresistenten. Der ungünstige Einfluß der diabetischen Stoffwechselstörung konnte sich also bei den Patienten mit einem Insulinbedarf über 60 Einheiten über einen längeren Zeitraum auswirken. Als wir das Alter unserer Patienten ermittelten, konnten wir feststellen, daß bei der Mehrzahl der Patienten die Stoffwechselstörung sich erst jenseits des 30. Lebensjahres manifestierte.

Da nun ein Teil, der von uns ermittelten Lebererkrankungen bereits vor diesem Zeitpunkt vorhanden war, konnte sich bei diesen vorgeschädigten Patienten der Diabetes mellitus so auswirken, daß im Laufe der Jahre eine Insulinresistenz entstand. Da wir im Literaturteil beschrieben haben, daß hochgradige Insulinresistenzen häufig bei Lebererkrankungen verschiedener Ätiologie zur Beobachtung kommen, können wir auch bei unseren Patienten eine Resistenz auf dieser Grundlage nicht ausschließen. Wie auf Seite 14 dargelegt, tritt eine starke Antikörperbildung auf, wenn eine Schädigung der Leber vorliegt. Dafür spricht, wie gesagt, unser Befund, daß bei den Nichtresistenten etwa um die Hälfte weniger Leberschäden registriert wurden. Hingegen ist der Anteil der Herz - oder - Gefäßschäden bei Resistenten sogar etwas geringer; er ist jedenfalls nicht erhöht. Die Herz - und Gefäßkrankheiten stehen offensichtlich aus verschiedenen Gründen nicht in Relation mit der Insulinresistenz:

- a) Es besteht ein geringeres Vorkommen dieser Gefäßkomplikationen in der Gruppe der Resistenten.
- b) Die nichtresistenten Patienten haben ein etwas geringeres Durchschnittsalter; das bedeutet, daß sich nicht einmal die ungünstigere Ausgangslage, die durch das höhere Lebensalter der resistenten Diabetiker gegeben ist, auf die Quote der Gefäßkomplikationen auswirkt.
- c) Auch die nachweislich (27) sich nachteilig auswirkende längere Diabetesdauer, wie sie zufällig bei unseren insulinresistenten Fällen vorhanden ist, wirkt sich hier nicht am Gefäßsystem aus.

Bei allen unseren Diabetikern mit einer Insulinresistenz liegt, so können wir annehmen, sowohl exogenes als auch endogenes Insulin in mehr oder weniger hohem Maße in gebundener Form vor. Wie wir in der Einleitung zu dieser Arbeit erwähnten, wollen wir versuchen, gemäß dem derzeitigen Stand der Insulinbestimmungsmethoden, einige Vorschläge zur Untersuchung der resistenten Diabetiker zu machen. Wir müssen allerdings auf die Tatsache Rücksicht nehmen, daß alle unsere Patienten Fremdinsulin spritzen. Daher können wir den Nachweis eines Insulinantagonisten, wie ihm Vallance-Owen bei unbehandelten Diabetikern beschrieb (siehe Literaturteil), nicht als entscheidendes Kriterium ansehen. Außerdem ist die Auswertung der insulin-ähnlichen Aktivität erschwert, weil bei der Gesamt-ILA (gemessen am Fettgewebe der Ratte) exogenes und endogenes Insulin nicht unterschieden werden können. Deshalb schlagen wir vor, eine mehrfache Bestimmung der ILA vorzunehmen in immer größeren Abständen von der letzten Insulininjektion. Dadurch müßte erkennbar sein, zu welchem Zeitpunkt noch Fremdinsulin oder bereits körpereigenes Insulin erfaßt wird. Auch eine elektrophoretische Aufschlüsselung mit Jod 131-markiertem Insulin könnte eine Aufklärung bringen, das heißt, es könnte festgestellt werden, mit welchen Fraktionen das markierte Insulin wandert. Damit könnten vorhandene Antikörper ermittelt werden. Eventuell könnte auch eine Belastung mit Tolbutamid vorgenommen werden, um aus der Freisetzung und

aus der Wirksamkeit des körpereigenen Insulins zu erkennen, daß es sich als Ursache der Resistenz um echte Antikörper handelt, die nur das Fremdinsulin blockieren und somit nicht wirksam werden lassen.

V. Zusammenfassung

Es wurde eine Untersuchung an 62 Diabetikern vorgenommen, deren täglicher Fremdinsulinbedarf größer als 60 Einheiten war. Zur Kontrolle wurden weitere 62 Diabetiker untersucht, die einen Fremdinsulinbedarf von weniger als 60 Einheiten pro Tag haben. Wir kamen zu folgenden Ergebnissen:

- a) Die Insulinresistenz ist abhängig von der Diabetesdauer.
Eine Kombination von Fettsucht und langjähriger Insulinbehandlung begünstigen offenbar die Insulinresistenz.
- b) Lebererkrankungen, zum Teil bedingt durch den ungünstigen Einfluß der diabetischen Stoffwechselstörung, scheinen sich im Sinne einer vermehrten Antikörperbildung auf die Insulinresistenz auszuwirken.
- c) Schädigungen des Gefäßsystems stehen nicht in Relation zur Insulinresistenz.
- d) Mit Berücksichtigung des derzeitigen Standes der Insulinbestimmungsmethoden werden Vorschläge zur Aufklärung der Insulinresistenz gemacht.

Literaturverzeichnis:

1. Waugh : Zitat aus Josling et al. (2)
2. E.P. Joslin, H.F. Root,
P. White and A. Marble : The Treatment of Diabetes mellitus
Henry Rimpton London 1959
3. J.H. Morse : Correlation of Insulin-Requirements
with the Concentration of Insulin-
binding Antibody in Two Cases of
Insulin-Resistance
Journal of Clinical Endocrinology
and Metabolism 21, 533 (1961)
4. R.H. Williams : Diabetes, Medical Division of
Harper and Brothers, P.H. Hoeber
Inc. New York 1960
5. I.C. Shipp, R.O. Russell,
J. Steinke, M.L. Mitchell
and W.B. Hadly : Insulin-Resistance with High Levels
of Circulating Insulin- Like
Aktivität, Demonstrable in Vitro
and in Vivo Diabetes 10,1, (1961)
6. Ch.E. Shaw, G.E. Harwitz,
M. Schmuckler, St.H. Brager
and S.P. Bessman : A Clinical and Laboratory Study
of Insulin Dosage in Diabetic
Acidose: Comparison with Small
and Large Doses.
Diabetes 2, 23 (1961)
7. R.H. Field, W.H. Hall
and W.H. Baker : The Effect of Hypophyseal Stalk
Section on Insulin- Resistance.
Diabetes 10, 110 (1961)
8. W. Oakley, J.B. Field,
G.E. Sowton, B. Rigby
and A.C. Cunliffe : Die Wirkung von Prednison beim
insulinresistenten Diabetes.
Brit. Med. Journal 2, 1601 (1959)
9. J.B. Field : Studies on Steroid Treatment of
Chronic Insulin- Resistance.
Diabetes 2, 165 (1962)

10. J. Vallance - Owen : An Insulin Antagonist Associated with Plasma Albumin.
Lancet 1, 804 (1961)
11. A.E. Renold, J. Steinke: Studies with Measurement of Insulin-Like Activity (ILA) in Serum.
Fortschritte der Diabetesforschung
1. Symposion des Deutschen Diabetes-Komitee Stuttgart, 1 (1962)
12. E.R. Froesch : Insulin im Blut: durch Insulinantikörper hemmbare und nicht hemmbare Insulinaktivität und ihre physiologische Bedeutung.
Fortschritte der Diabetesforschung
1. Symposion des Deutschen Diabetes-Komitee Stuttgart, 30 (1962)
13. A. Hasselblatt : Aktivierung von gebundenem Insulin im Serum durch Tolbutamid.
Fortschritte der Diabetesforschung
1. Symposion des Deutschen Diabetes-Komitee Stuttgart, 50 (1962)
14. L. Kerp, W. Creutzfeldt : und S. Steinhilber Wird die Insulin-Antikörperbindung durch Tolbutamid in vitro beeinflusst?
Fortschritte der Diabetesforschung
1. Symposion des Deutschen Diabetes-Komitee Stuttgart, 57 (1962)
15. A. Kekwick, G.L.S. Pawan: and T.M. Chalmers Resistance to Ketosis in Obese Subjects Lancet 2, 1157 (1959)
16. H.N. Antoniades, K. Gundersen, P.M. Beigelmann, H.M. Pyle and J.A. Bougas : Studies on the State, Transport and Regulation of Insulin in Human Blood
Diabetes 2, 261 (1962)
17. A.S. Berson and S.R. Jalow : Insulin-Antagonists, Insulin Antibodies and Insulin-Resistance.
The American Journal of Medicine
25, 155 (1958)
18. M.L. Mitchell : Abnormal Insulin-Binding Fraction Demonstrated by the Electrophoreses on Ion-Exchange Paper of Sera from Diabetes Patients
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 20, 1319 (1960)

19. M.L. Mitchell and
A.H. Bradford : The Measurement of Insulin- Binding
by Resin- Paper in Vitro.
Diabetes 12, 257 (1963)
20. H. Steigerwald und
W. Spielmann : Nachweis von Insulinantikörpern bei
Diabetikern mit Insulinresistenz
im Hämagglutinationstest und im
Coombstest.
Klinische Wochenschrift 34,80 (1956)
21. J.B. Field : Insulinresistance
Annual Review of Medicine 13, 249
(1962)
22. H. Steigerwald,
W. Spielmann, H. Freis
and S.F. Grebe : Recent Studies on the Antigenicity
of Insulin.
Diabetes 10, 79 (1961)
23. A. Larcan, C. Huriet
and P. Vert : Insulinresistenz
La Brest Medicafe 68, 1659 (1960)
24. A.S. Goldman and
R. Kaye : Insulinresistance in a Diabetic
Child Diabetes 2, 122 (1962)
25. B.R. Boshell,
J.C. Barret and
J.H. Carr : Insulinresistance, a Clinical and
Experimental Study.
Diabetes 2, 343 (1962)
26. K. Mayer : Die diabetischen Gefäßschäden und
ihre Abhängigkeit von der Krank-
heitsdauer und der Behandlungsart.
Inaugural - Dissertation,
München 1961
27. M. Hesse : Über die Ursache und Häufigkeit von
Leberschäden bei Diabetikern.
Inaugural - Dissertation,
München 1962
28. J. Steinke : Persönliche Mitteilung an H. Mehnert

Herrn Privat-Dozent Dr. H. Mehnert
danke ich für die Überlassung des
Themas und für sein stetes Entgegen-
kommen und seine Unterstützung der
Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 3.1.1939 wurde ich als Tochter des Verw.Dipl.Inh. Otto Kraatz und seiner Frau Katharina Kraatz, geborene Bräu, in Stettin geboren. 1945 flüchteten wir nach München, wo ich die Volksschule besuchte. 1950 trat ich in die Mädchen-Oberrealschule in München ein und bestand 1959 das Abitur. Im Herbst desselben Jahres begann ich das Medizinstudium an der Universität München. Ich bestand 1960 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommer 1962 die ärztliche Vorprüfung. Im Jahre 1965 bestand ich das medizinische Staatsexamen. Seit August 1964 bin ich mit Herrn Walter Firgau verheiratet.

